

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第 8 期
(总第41期)



上海交通大学
医学院图书馆



上海市转化医学
协同创新中心



上海交通大学医学院附属
第九人民医院科教处



上海交通大学
医学院学报

目 录

前沿进展

Nat Commun: 溶瘤病毒可协同PD-L1抗体抗癌	2
Oncotarget: 引起癌细胞自毁的新机制	2
Leukemia: 白血病精准治疗的潜在新药	3
Cell: 新化合物“SR-18292”有望治愈2型糖尿病	3
Diabet Med: 1型糖尿病发作的新型生物标志物	4
Nat Commun: 钙离子通道蛋白调教钙离子流量的机制	4

院内成果

六院张长青教授团队: 血浆外泌体抑制糖皮质激素相关的内质网应激诱导的凋亡可减轻股骨头坏死	5
基础医学院姚玉峰课题组发现肠出血型大肠杆菌VI型分泌系统调节宿主细胞ROS机制 ...	5

药物研发

囊性纤维化新药组合喜获两项 III期临床成功	6
阿斯利康第三代靶向肺癌药物Tagrisso获中国CFDA批准	6
FDA批准首款PPMS药物Ocrevus	6
FDA批准首个治疗中重度特应性皮炎的靶向生物疗法	6
安进Amgevita获欧盟批准, 系欧洲首个阿达木单抗生物仿制药	7

政策动向

上海市成立干细胞临床研究专家委员会及管理工作领导小组	7
----------------------------------	---

(周刊 , 内部参考)

前沿进展

Nat Commun : 溶瘤病毒可协同 PD-L1 抗体抗癌

美国匹兹堡大学的科学院家发现,如果组合溶瘤病毒和免疫检查点抑制剂,就有可能达到协同作用,合作产生更强大的抗癌效果。

这次研究中发现,当使用牛痘病毒感染癌细胞后,被病毒激活的免疫系统使得更多的 T 细胞进入了肿瘤组织。面对 T 细胞的侵入,癌细胞会产生自我保护机制来逃过免疫攻击,其中一种主要办法就是增加 PD-L1 的表达。科研人员敏锐地意识到,通过这个方法可以将那些原本对 PD-1/PD-L1 抑制剂不敏感的“冷”肿瘤,变为敏感的“热”肿瘤。这时再加入 PD-1/PD-L1 抑制剂就有可能取得叠加的效果。

在一个小鼠结肠癌模型中进行的实验证实了这一点,单独使用溶瘤病毒或者 PD-L1 单抗一周之后,肿瘤的大小减小了一半左右,而两者联用,能够减小肿瘤 80% 以上,其中超过 40% 的小鼠体内肿瘤完全消失。并且两者联用能够延长患癌小鼠的平均生存时间超过一个月。进一步的研究发现,两种疗法联用显著增加了肿瘤特异的 CD4 和 CD8 阳性的 T 细胞数量,并产生了系统性的针对肿瘤的免疫反应。

Combined Trabectedin and anti-PD1 antibody produces a synergistic antitumor effect in a murine model of ovarian cancer.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4517526/pdf/12967_2015_Article_613.pdf

Oncotarget : 引起癌细胞自毁的新机制

以色列特拉维夫大学的研究人员揭示了三个蛋白在杀死快速分裂癌细胞方面的重要作用。他们发现可以在细胞分裂过程中对这几种蛋白进行特定修饰,发动一种内在“死亡机制”导致分裂的癌细胞发生自我毁灭。

研究人员发现对这三种蛋白进行特定修饰之后会影响纺锤体的组成和稳定。他们发现菲啶衍生物能够损伤这些蛋白的活性,使纺锤体结构发生改变导致细胞分裂过程中染色体无法正常分离。一旦这几种蛋白质受到修饰,细胞就无法正常分裂,诱导细胞发生快速自我摧毁。在癌细胞有丝分裂过程中发现的这一机制能够受到菲啶衍生物的特异性靶向作用。还有很多其他药物也能够对这几种蛋白进行修饰,未来或可得到进一步开发,用于启动癌细胞的自我摧毁程序。

研究人员在培养的癌细胞和移植了人类癌细胞的小鼠模型上进行了实验。他们借助生物化学、分子生物学和影像技术实时观察到了该机制。除此之外,移植了三阴性乳腺癌细胞的小鼠也表现出肿瘤生长的停滞。发现该机制并证明其与肿瘤治疗的相关性为清除快速形成的侵袭性癌症同时不损伤健康组织提供了新的方向。目前研究人员正在检测其中一种菲啶衍生物对胰腺癌和三阴性乳腺癌这两种侵袭性癌症的治疗作用。Exclusive destruction of mitotic spindles in human cancer cells

<http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path%5b%5d=15343>

<http://www.nature.com/leu/journal/vaop/naam/pdf/leu201793a.pdf>

Leukemia : 白血病精准治疗的

潜在新药

意大利米兰比可卡大学的科学家发现一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂能够选择性杀伤发生某个基因重排的 B 前体细胞急性淋巴细胞白血病 (BCP-ALL), 为这种难治白血病亚型的治疗提供了新的潜在药物。

研究人员发现 givinostat 能够抑制发生 CRLF2 重排的 BCP-ALL 细胞系的增殖, 并诱导细胞凋亡。与之类似, givinostat 还可以杀死发生 CRLF2 重排的病人体内的白血病细胞, 但是对正常的造血细胞没有影响。研究人员还发现在低剂量情况下, givinostat 能够下调 JAK/STAT 信号途径中的基因表达, 抑制 STAT5 的磷酸化。

研究人员在在体内实验中观察到 givinostat 能够显著抑制人源化肿瘤异种移植模型体内肿瘤的生长。重要的是, givinostat 能够杀死抵抗 ruxolitinib 的细胞, 增强目前所使用的化疗药物的作用效果。因此 givinostat 与传统化疗药物联合或代表了治疗这种难治白血病亚型的一种有效方法。而且, givinostat 对癌细胞的选择性杀伤作用能够有助于降低药物强度, 降低毒性和相关并发症。

该研究发现 givinostat 这种 HDAC 抑制剂对发生 CRLF2 基因重排的 BCP-ALL 有选择性杀伤作用, 为该疾病治疗找到一种潜在药物。

The histone deacetylase inhibitor givinostat (ITF2357) exhibits potent anti-tumor activity against CRLF2-rearranged BCP-ALL.

Cell : 新化合物 “SR-18292”

有望治愈 2 型糖尿病

斯克利普斯研究所 (TSRI)、达纳法伯癌症研究所, 哈佛医学院和耶鲁大学医学院等科学家确定了一类新的降低葡萄糖产量的化合物 SR-18292。TSRI 科学家设计和优化的这些化合物之一--通过降低血液中的葡萄糖水平, 增加胰岛素敏感性和改善葡萄糖平衡, 显著改善糖尿病动物模型的健康。

他们鉴定的化合物, 称为 SR-18292, 修饰称为 PGC-1 α 的蛋白质。这种蛋白质在能量平衡中起关键作用, 有助于控制参与能量代谢的基因。当细胞过度表达 PGC-1 时, 例如, 在空腹或饥饿期间, 肝脏中的葡萄糖产生增加。但当科学家通过称为乙酰化的过程改变 PGC-1 α 功能时, 葡萄糖产量下降。

在筛选过程中发现了几个潜在的候选化合物之后, TSRI 团队设计了这些初始命中的衍生品。选择这种化合物是基于其诱导乙酰化的能力和具有良好药物性质的事实, 因此可以将其用于 2 型糖尿病的动物模型。

虽然目前还不知道什么蛋白质或酶直接靶向 SR-18292, 但是这种新化合物加上研究团队所制造的其他几种化合物, 可用作研究葡萄糖代谢调节的化学工具。

Selective Chemical Inhibition of PGC-1 α Gluconeogenic Activity Ameliorates Type 2 Diabetes.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867417302490>

Diabet Med : 1 型糖尿病发作

的新型生物标志物

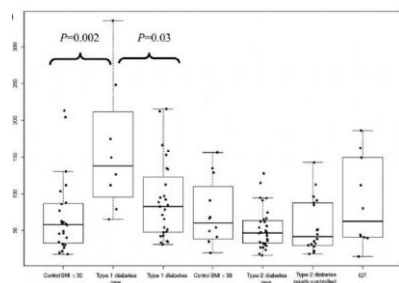
都柏林城市大学、梅努斯大学和爱尔兰皇家外科学院的 3U 糖尿病联盟发现了一些可能预测 1 型糖尿病发展的生物标志物。

研究人员发现了血液中一种叫做 12-HETE 的物质可用于诊断 1 型糖尿病患者,如果病人没有发病,就无法在血液中检测到这个物质。3U 研究人员现在正将他们的注意力集中于 1 型糖尿病患者发病前血液样品的回顾性分析。如果他们真的在病人发病之前的样品中检测到了 12-HETE,那么研究人员最终很有希望将这个物质与其他物质一起作为生物标志物在人群中进行 1 型糖尿病的筛查。

这种疾病的早期诊断对确保不发生糖尿病酮酸症至关重要。当身体无法加工糖类生成能量时,机体会分解脂肪,导致血液中的酮酸含量过高,最终导致这种严重的糖尿病并发症。

Elevated 12-hydroxyeicosatetraenoic acid (12-HETE) levels in serum of individuals with newly diagnosed Type 1 diabetes

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.13177/epdf>



Nat Commun : 钙离子通道蛋

白调教钙离子流量的机制

美国西北大学医学院的科学家们揭示了钙离子释放激活钙离子通道 (CRAC) 家族的两个蛋白如何通过相互作用控制钙离子流入细胞,进而调节下游免疫应答。

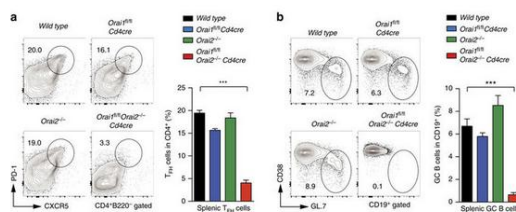
科学家们借助小鼠模型探索了 ORAI1 和 ORAI2 这两个 CRAC 通道蛋白如何控制 CRAC 通道活性和免疫应答。研究发现 ORAI2 能够减缓 ORAI1 引导钙离子的能力。如果将 ORAI2 蛋白从 CRAC 通道中去除,钙离子向细胞内的流入显著增加。

更进一步的研究还表明如果同时去除这两个蛋白会引起 CRAC 通道失去功能,导致 T 细胞功能受损。除此之外,虽然缺失了这两个蛋白的小鼠会出现免疫应答受损,但是小鼠也受到保护不会发生两种自身免疫疾病——大肠炎和移植物抗宿主疾病,这两种疾病都是由 T 细胞所介导。

该结果揭示了 ORAI2 如何通过与 ORAI1 相互作用调节钙离子流量,进而共同控制免疫应答,该研究为免疫相关疾病的治疗提供了新的潜在靶点。

ORAI2 modulates store-operated calcium entry and T cell-mediated immunity

<http://www.nature.com/articles/ncomms14714>



院内成果

六院张长青教授团队：血浆外泌

体抑制糖皮质激素相关的内质网

应激诱导的凋亡可减轻股骨头坏

死

上海交大附属六院整形外科的张长青教授团队假设 PRP-Exos 通过 Akt/Bad/Bcl-2 信号通路阻止大鼠 ONFH 中糖皮质激素相关的 ER 应激诱导的凋亡。为了验证这一假设,采用地塞米松 (DEX) 处理的体外细胞模型和甲基泼尼松龙 (MPS) 处理的体内大鼠模型。检测 PRP-Exos 的表征以及 PRP-Exos 对体外和体内用 GC 处理的细胞的增殖、凋亡、血管生成和成骨作用的影响。此外,还研究了 PRP-Exos 通过 Akt/Bad/Bcl-2 途径拯救 GC 诱导的细胞凋亡的机制。这些结果表明,PRP-Exos 通过在 ER 应激情况下通过 Akt/Bad/Bcl-2 信号通路促进 Bcl-2 表达,具有预防大鼠模型中 GC 诱导的细胞凋亡的能力。

Exosomes derived from human platelet-rich plasma prevent apoptosis induced by glucocorticoid-associated endoplasmic reticulum stress in rat osteonecrosis of the femoral head via the Akt/Bad/Bcl-2 signal pathway .

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5327646/pdf/thnov07p0733.pdf>

基础医学院姚玉峰课题组发现肠

出血型大肠杆菌 VI 型分泌系统

调节宿主细胞 ROS 机制

上海交通大学基础医学院姚玉峰课题组发现肠出血型大肠杆菌(EHEC)的 VI 型分泌系统能够分泌过氧化氢酶到宿主细胞中从而降低胞内活性氧(ROS)水平以提高细菌胞内生存。

课题组通过生物信息学手段预测出 EHEC 的基因组含有 VI 型分泌系统。当 EHEC 被巨噬细胞吞噬后,其 VI 型分泌系统的活性显著提高。细胞侵染实验和小鼠实验也表明,VI 型分泌系统对 EHEC 毒力非常重要。随后,他们鉴定了一个 VI 型分泌系统新的效应蛋白-KatN。KatN 属锰过氧化氢酶,当 EHEC 被巨噬细胞吞噬后,KatN 被分泌到巨噬细胞内,并能够降低巨噬细胞的 ROS 水平,从而提高 EHEC 在巨噬细胞内的存活能力。这些发现加深了对病原菌与宿主细胞相互作用方式的认识,增强了对病原菌 VI 型分泌系统及其分泌蛋白功能的理解,为研究 EHEC 的致病机制提供了新的视角和方向。

Type VI secretion system contributes to Enterohemorrhagic Escherichia coli virulence by secreting catalase against host reactive oxygen species (ROS)

<http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006246>

药物研发

囊性纤维化新药组合喜获两项 III 期临床成功

3月29日, Vertex Pharmaceuticals 公司宣布, Tezacaftor (VX-661) /ivacaftor 联合治疗 12 岁及以上的囊性纤维化 (CF) 患者的两项 III 期研究结果显示, 他们肺功能有统计学意义的显著改善。

24 周的 EVOLVE 研究评估了 tezacaftor/ivacaftor 组合在携带两个拷贝 F508del 突变人群中的疗效。本研究达到了其主要终点, 与安慰剂组相比, 肺功能指标 ppFEV1 有相对基线 4.0 个百分点的平均绝对改善 ($p<0.0001$)。第二项研究 EXPAND 是一项为期 8 周的交叉研究, 评估了在含有一个 CFTR 残留功能和一个 F508del 突变人群中的联合治疗。本研究也达到了 ppFEV1 绝对变化的主要终点: 与安慰剂相比, 从基线到第 4 周和第 8 周测量的平均值, tezacaftor/ivacaftor 联合治疗显示出 6.8 个百分点的平均绝对改善 ($p<0.0001$); 与安慰剂组相比, ivacaftor 单药组显示了 4.7 个百分点的平均绝对改善 ($p<0.0001$)。在两项研究中, tezacaftor/ivacaftor 联合治疗通常耐受性良好。基于这些结果, Vertex 计划在 2017 年第三季度向美国 FDA 提交新药申请 (NDA) 和向欧洲药品管理局 (EMA) 提交营销授权申请 (MAA)。

阿斯利康第三代靶向肺癌药物

Tagrisso 获中国 CFDA 批准

英国制药巨头阿斯利康近日宣布, 中国食品和药品监督管理局 (CFDA) 已批准抗癌药 Tagrisso (osimertinib, AZD9291) 40mg 和 80mg 片剂, 作为一种每日口服一次的药物, 用于既往接受表皮细胞生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗期间或治疗后病情进展的局部晚期或转移性 EGFR T790M 突变阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者的治疗。

FDA 批准首款 PPMS 药物

Ocrevus

3月29日, FDA 批准了罗氏 CD20 抗体、多发性硬化症 (MS) 药物 ocrelizumab (商品名 Ocrevus) 用于治疗复发性 (RRMS) 和原发进展性 (PPMS) 硬化症。RRMS 标签是根据两个分别叫做 OPERA 1 和 OPERA2 的临床试验。而 PPMS 标签则根据一个叫做 ORATORIO 的三期临床试验结果, Ocrevus 显示把 PPMS 病人恶化风险降低 25%。这是第一个 PPMS 批准药物, 专家预测 Ocrevus 2022 年销售额为 40 亿美元。

FDA 批准首个治疗中重度特应

性皮炎的靶向生物疗法

法国制药巨头赛诺菲与合作伙伴再生元近日宣布, 美国 FDA 已批准 Dupixent (dupilumab) 注射液用于外用处方药无法充分控制病情或不适合这些药物治疗的中

度至重度特应性皮炎(AD)成人患者。此次批准,使 Dupixent 成为首个也是唯一一个获批治疗中重度特应性皮炎(AD)的生物制剂。业界对 Dupixent 的商业前景十分看好,预计该药的年销售峰值将突破 28 亿美元。

安进 Amgevita 获欧盟批准,系

欧洲首个阿达木单抗生物仿制药

安进(Amgen)近日宣布该公司研发的生物仿制药 Amgevita (adalimumab, 阿达木单抗)获得欧盟批准,用于艾伯维原研药 Humira (adalimumab) 所有已获批的适应症。此次批准,使 Amgevita 成为欧洲市场获准上市的首个阿达木单抗生物仿制药。Amgevita 的活性成分是一种抗 TNF- α 单克隆抗体,与 Humira 的活性成分 adalimumab 具有相同的氨基酸序列,同时具有相同的剂型和剂量。



政策动向

上海市成立干细胞临床研究专家

委员会及管理工作领导小组

3月23日,上海卫计委发布了《关于成立上海市干细胞临床研究专家委员会的通知》,通知指出,根据《干细胞临床研究管理办法(试行)》和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》规定,上海市卫计委、上海市食品药品监督管理局共同成立了由干细胞基础及临床相关专业、干细胞制剂制备和质量控制等领域 21 位专家组成的上海市干细胞临床研究专家委员会,为上海市干细胞临床研究规范管理提供技术支撑,干细胞临床研究伦理检查与指导等工作由上海卫计委医学伦理专家委员会承担。

同日,上海卫计委还发布了《关于成立上海市干细胞临床研究管理工作领导小组的通知》,通知提出,干细胞临床研究管理工作领导小组负责全上海市干细胞临床研究监督管理的组织领导,研究和部署干细胞临床研究监督管理工作,协调解决有关重大问题。此外,上海卫计委表示,各区可根据工作需要,参照成立干细胞临床研究管理工作领导小组。

